

冠循環生理指標とプラーク内脂質量を用いた心事故予測

国立循環器病研究センター心臓血管内科

邑井 洸太

1. はじめに

冠動脈疾患の原因となる動脈硬化症に起因する冠動脈狭窄は、心筋虚血を引き起こし、心血管イベントリスクを高めると考えられてきた。近年、プレッシャーワイヤーを用いて測定される冠血流予備能比（FFR：fractional flow reserve）を始めとした冠循環生理学的指標が登場し、精度の高い心筋虚血指標として国内外のガイドラインで推奨されている。¹⁻³しかしながら、FFRで心筋虚血を有さない（FFR>0.80）と判断された症例でも、5年間の観察期間における心血管イベント発生率は10%にも達している⁴。冠動脈疾患患者の予後予測・将来の心事故リスク評価において、より精度の高い手法の確立が求められている。

欧米からの報告では、FFRで心筋虚血を有さなくとも、近赤外線分光法による観察で脂質に富むプラーク性状が認められる病変では高率に心血管イベントを発症することが示された。⁵筆者らは、冠動脈狭窄の脂質成分描出が可能な新しい血管内画像診断装置：近赤外線スペクトロスコピー（NIRS：near-infrared spectroscopy）を用い、心筋虚血陽性（FFR≤0.80）症例において、冠動脈病変内の脂質成分量は血管拡張薬に対する冠循環生理学的指標の変化量： $\Delta\text{FFR} = \text{Change in Pd/Pa}$ に影響を及ぼす指標であることを世界で初めて報告した。⁶Change in Pd/Paに基づいた予後予測はプラークの不安定性も加味しており、従来のFFRのみでは層別化できない高リスク症例も同定しうる、高精度なアプローチとなる可能性があると考えられた。本研究課題の目的は、下記2つの研究計画によって新しい冠循環生理学指標 Change in Pd/Pa が心筋梗塞の原因となる脂質プラークの存在を同定し、予後予測に有用であることを明らかにすることである。

2. 研究 (1) Change in Pd/Pa を用いた冠動脈病変内の脂質成分の同定能検証研究

2.1. 目的

包括的な冠動脈疾患症例において、Change in Pd/Pa が脂質性プラーク同定に有用な指標かを検証する

2.2. 研究の対象と方法

2018年12月～2025年1月の期間に国立循環器病研究センターにおいて冠動脈造影検査が行われた症例のうち、FFRが測定され、かつ同病変をNIRSで観察し得た217病変を対象とした。冠動脈造影上25～74%の狭窄度を有する病変に対してFFRによる虚血評価が行われた。ガイディングカテーテルを挿入した後、プレッシャーワイヤーを可能な限り遠位部まで挿入し、まず安静時の冠動脈圧/大動脈圧比（Pd/Pa at rest）を測定した。その後、アデノシンまたはニコランジルを投与して最大冠拡張（Hyperemia）を得た状態での冠動脈圧/大動脈圧比（=FFR）を測定した。この際、Change in Pd/Pa は下記式を用いて算出した。⁶

$$\text{Change in Pd/Pa} = \text{Pd/Pa at rest} - \text{FFR}$$

続いて、NIRS-IVUS（intravascular ultrasound：血管内超音波）カテーテル（Dualpro, ニプロ）を対象冠動脈の可能な限り遠位部まで挿入し、NIRS-IVUS画像取得を行った。IVUS評価項目として最小血管面積とプラーク面積率を計測した。NIRS評価項目は対象病変における脂質性プラーク指標（maxLCBI4mm）とした。maxLCBI4mm>400の病変はLipid-rich plaqueと定義した。

2.3. 結果

2.3.1. 患者背景

平均年齢は 69.7 歳、81%が男性であった。高血圧症、脂質異常性、糖尿病を有する割合がそれぞれ 83%、91%、56%と高率であった。31%が心筋梗塞の既往を有していた。スタチンは 96%の症例で投与されており、LDL コレステロールの平均値は 73.4mg/dL であった。

2.3.2. 病変背景

対象となった病変は 70%が左前下行枝に存在していた。平均の径狭窄度は 52.7%、FFR の中央値は 0.75、Change in Pd/Pa の平均値は 0.15 であった。NIRS での評価において、平均の maxLCBI4mm は 442.7 であり、53%の病変で Lipid-rich plaque が同定された。

2.3.3. FFR, Change in Pd/Pa と NIRS 指標

FFR と maxLCBI4mm との相関を Fig. 1 に示す。FFR は NIRS 指標と有意な負の相関を示し、プラーク内の脂質成分蓄積は心筋虚血の誘発に影響を及ぼしうることが示された。一方、Change in Pd/Pa は maxLCBI4mm と有意な正の相関関係を示した。(Fig. 2)。

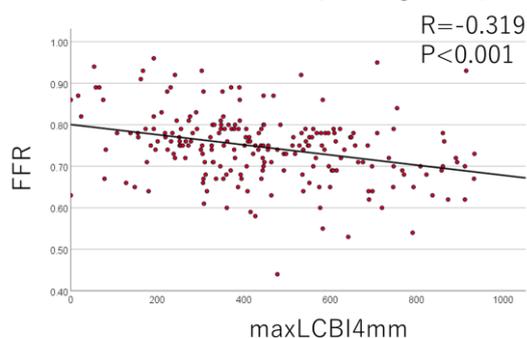


Fig.1 FFR と maxLCBI4mm との相関

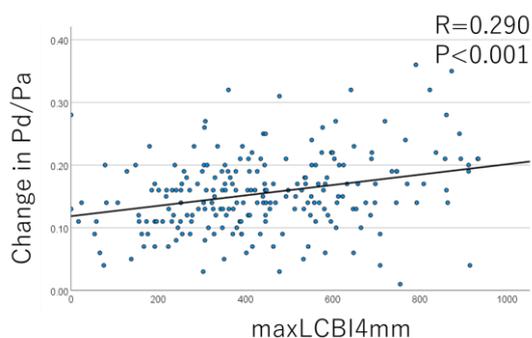


Fig.2 Change in Pd/Pa と maxLCBI4mm との相関

2.3.4. Lipid-rich plaque の予測因子

さらに、多変量ロジスティック解析を用いて、Lipid-rich plaque を予測する因子を検討した。過去研究から Lipid-rich plaque の形成に影響を及ぼしうる因子（径狭窄度、病変長、最小血管面積、プラーク面積率）で調整した結果、Change in Pd/Pa は独立した Lipid-rich plaque 予測因子であることが示された（調整 Odds 比 1.054, 95%信頼区間 1.002-1.109, P=0.04）。以上の結果から、Change in Pd/Pa は冠動脈病変における脂質性プラークの同定に有用な指標であることが示された。

3. 心筋虚血陰性症例における Change in Pd/Pa を用いた心血管イベント発生予測能の解明研究

3.1. 目的

心筋虚血陰性例における FFR と Change in Pd/Pa による将来の心血管イベント発生予測モデルを構築する

3.2. 研究の対象と方法

2012年1月～2022年8月の期間に国立循環器病研究センターにおいて冠動脈造影検査が行われた症例のうち、虚血陰性（FFR>0.80）を示して血行再建が見送られた 899 症例を対象とした。冠動脈造影検査や FFR、Change in Pd/Pa の測定方法は研究（1）と同様の手法を用いた。主要評価項目は FFR 測定後 7 年間における心血管死亡・対象病変における非致死性急性心筋梗塞・対象病変における虚血に基づく冠血行再建（経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス手術）の複合アウトカム（TLF：Target lesion failure）発生率とした。

3.3. 結果

3.3.1. 臨床イベントと患者背景

観察期間の中央値は 1,144 日であった。Kaplan-Meier 法で解析した結果、7 年間における TLF 発生率は 28 例（6.7%）であった。対象患者の平均年齢は 72.7 歳、71%が男性であった。88%の症例がスタチンを内服し

ており、LDL コレステロールの平均値は 72.1mg/dL であった。

3.3.2. CAG, FFR と Change in Pd/Pa

対象冠動脈の分布には TLF の有無で有意差は認められず、左前下行枝病変が約 40～60% を占めていた。径狭窄度は TLF 発症群で有意に高値であった (51.0% vs. 46.4%, $P=0.04$)。FFR は TLF を発症した群で有意に低値であり (0.84 vs. 0.86, $P=0.02$)、Change in Pd/Pa は有意に高値であった (0.11 vs. 0.09, $P=0.002$)。

3.3.3. Change in Pd/Pa と心血管イベント

Change in Pd/Pa 値による TLF 発生予測能を検証するため、ROC 曲線を作成し C statistics 値は 0.67 であった。本曲線から、TLF 発生を予測する Change in Pd/Pa のカットオフ値は 0.10 (感度 68%、特異度 62%) と設定した。このカットオフ値を用いて対象症例を Change in Pd/Pa 高値群 (≥ 0.10) と低値群 (< 0.10) へと層別化し、TLF 発生率の比較を行った。その結果、Change in Pd/Pa 高値群では低値群と比較し、高頻度で MACE を発生していた (Fig. 3)。

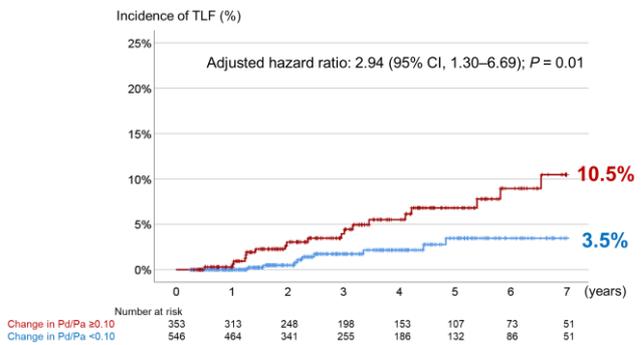


Fig. 3 TLF 発生率の比較

4. 考察

本研究の結果、Change in Pd/Pa は冠動脈病変内の脂質蓄積量を反映する指標であり、さらに、FFR に基づいて虚血陰性と判定され血行再建が行われなかった症例においても、将来の心血管イベント発症を予測する因子であることが示された。これにより、従来の FFR による虚血評価に Change in Pd/Pa を加味することで、心血管イベントのリスク層別化精度の向上が期待される。

不安定プラークが FFR 低下に寄与する機序としては、脂質に富む病変では血管内皮機能障害のために血管拡張薬への反応性が低下し、十分な血管拡張が得られない一方、健常部位は拡張するために相対的に病変部での狭窄が強調され、結果として冠動脈圧損失が増大し、FFR がさらに低下するという仮説がある。^{7, 8}このような反応性の変化を反映する指標が Change in Pd/Pa であり、本研究で得られた「脂質豊富な病変において Change in Pd/Pa が大きくなる」という知見は、この仮説を支持するものである。

すなわち、FFR 測定に加えて Change in Pd/Pa を併用することで、解剖学的狭窄度とプラークの不安定性という両側面を同時に評価することが可能となる。さらに本研究では、FFR で虚血陰性とされた症例群においても、Change in Pd/Pa の評価により将来の心血管イベント発症リスクをより高精度に予測できる可能性が示された。たとえ FFR が 0.80 を超えて治療が見送られたとしても、Change in Pd/Pa が高値であれば脂質プラークを多く含むハイリスク病変の可能性があり、スタチンなどの薬物療法の強化による予防効果が期待される。

本研究の限界点としては、以下が挙げられる：1. 単施設・後ろ向き研究である点、2. FFR 測定の実施が術者の裁量に委ねられており、選択バイアスが否定できない点。今後は、FFR および Change in Pd/Pa の両指標によりハイリスクとされた症例を対象とした前向きランダム化比較試験を計画しており、薬物療法や予防的血行再建の有効性について検証する予定である。

5. 結語

Change in Pd/Pa は、冠動脈病変における脂質性プラークの蓄積を反映し、FFR で虚血陰性と判断された症例群においても将来の心血管イベント発症を予測しうる有用な指標であることが示された。

6. 参考文献

1. Nakamura M, Yaku H, Ako J, et al.; JCS/JSCVS 2018 Guideline on Revascularization of Stable Coronary Artery Disease, *Circ J.*, 86 - 3, (2022), 477-588.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.; 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, *Eur Heart J.*, 40 - 2, (2019), 87-165.
3. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al; 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, *Circulation*, 145 - 3, (2022), e18-e114.
4. Cho YK, Hwang J, Lee CH, et al.; Influence of Anatomical and Clinical Characteristics on Long-Term Prognosis of FFR-Guided Deferred Coronary Lesions, *JACC Cardiovasc Interv.*, 13 - 16, (2020), 1907-1916.
5. Kedhi E, Berta B, Roleder T, et al.; Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial, *Eur Heart J.*, 42 - 45, (2021), 4671-4679.
6. Murai K, Kataoka Y, Nakaoku Y, et al; The association between the extent of lipidic burden and delta-fractional flow reserve: analysis from coronary physiological and near-infrared spectroscopic measures, *Cardiovasc Diagn Ther.*, 11 - 2, (2021), 362-372.
7. Lupi A, Buffon A, Finocchiaro ML, et al; Mechanisms of adenosine-induced epicardial coronary artery dilatation, *Eur Heart J.*, 18 - 4, (1997), 614-7.
8. Lavi S, Bae JH, Rihal CS, et al.; Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques, *Heart*, 95 - 18, (2009), 1525-30.

7. 成果発表等

- 邑井洸太, 片岡有, 岩井雄大ら, Predictive Ability of Delta-FFR for Future Cardiac Events at FFR-guided Deferred Coronary Lesions -Insights from the NCVC-DEFER Registry-, 第 32 回日本心血管インターベンション治療学会学術集会 Late Breaking Clinical Studies, 北海道札幌市, 2024 年 7 月 26 日.
- Murai K, Kataoka Y, Kiyoshige E, et al; Change in Pd/Pa: Clinical Implications for Predicting Future Cardiac Events at Deferred Coronary Lesions, *Circ Cardiovasc Interv.*, 17 - 9, (2024), e013830.
- 邑井洸太, 公益財団法人 福田記念医療技術振興財団 論文表彰事業, 2025 年 2 月 10 日.

8. 謝辞

本研究に際して助成をいただきました公益財団法人アステラス病態代謝研究会ならびに関係者の方々に心より御礼申し上げます。